

**PSYCHOEXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
DES SEDIERENDEN EFFEKTS EINES
DIPHENYLMETHAN-DERIVATES (AX-A 163 BS)
BEI GESUNDEN VERSUCHSPERSONEN**

Hans Tilman Rahne

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551907_0036

AUS DEM EEG-LABOR (Prof. Dr. J. Kugler)
DER NEUROLOGISCHEN KLINIK (Dir.: Prof. Dr. A. Schrader)
UND DER ANAESTHESIOLOGISCHEN ABTEILUNG (Prof. Dr. A. Doenicke)
DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK (Dir.: Prof. Dr. F. Holle)
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

PSYCHOEXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN DES SEDIERENDEN
EFFEKTS EINES DIPHENYLMETHAN-DERIVATES (AX-A 163 BS)
BEI GESUNDEN VERSUCHSPERSONEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

H a n s T i l m a n R a h n e
aus Bielefeld

München 1975

Berichterstatter: Prof. Dr. J. Kugler

Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. Holle

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 15.7.1975



INHALT

Problemstellung

Methoden

1. Versuchsanordnung

2. Versuchspersonen

3. Versuchsablauf

4. Testuntersuchung

Zusammenfassung der geprüften Leistungen

Neurologische Elementarbefunde

Ergebnisse

Randonisierungsplan

Signifikanzberechnung

Subjektives Empfinden

Diskussion

1. Übungsgewinn

2. Pharmakologischer Effekt

Zusammenfassung

Literaturangaben

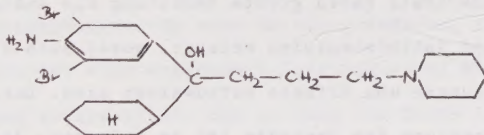
Lebenslauf

PROBLEMSTELLUNG

In dieser Arbeit soll untersucht werden, welche Wirkung die Substanz AX-A 163 BS auf die Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit von gesunden Versuchspersonen hat und inwieweit die Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit bei verschiedenen hohen Dosen vermindert wird.

Bei AX-A 163 BS handelt es sich um einen 4-Amino-3,5-dibrom-cyclohexyl- -(3-piperidinopropyl)-benzylalkohol. Die Verbindung stellt ein geruchloses Pulver dar, das in Wasser nicht, in organischen Lösungsmitteln wie Methanol, Äthanol, Aceton und Chloroform löslich ist; sie liegt als Racemat vor. Man kann die Substanz auch als Diphenylmethan-Derivat bezeichnen.

Strukturformel:



In bereits abgelaufenen Tierversuchen ist eine für Psycho-sedativa neuartige Wirkungskombination erkennbar:

- stark dämpfende Wirkung bei Mäusen, Ratten und Affen
- starke Wirkung gegen die -Amphetamin Erregung
- starke antiemetische Wirkung
- sehr schwache anticholinerge Wirkung
- praktisch fehlende Wirkung auf den Kreislauf

Nach tierexperimentellen Befunden war zu erwarten, daß die Substanz bei Anwendung auf den Menschen psychisch dämpfend und antiemetisch wirken würde. Die Substanz ist demnach dem amerikanischen Antiemetikum Diphenidol (VONTROL^(R), Smith, Kline und French) verwandt.

Pharmakologisch haben Diphenylmethanderivate ihren Angriffs-ort als Thymoleptica oder Neuroleptica am Hypothalamus.

Diphenylmethanderivate haben größte Bedeutung als Analgetica Spasmolytica und Antihistaminica erlangt, wobei auch stark sedierende Wirkungen und Effekte aufzuweisen sind. Durch entsprechende Abwandlung der Derivate ist es gelungen, die Hauptwirkung abzuschwächen und den sedierenden Effekt zu betonen. Es handelt sich um eine Gruppe der Psychopharmaka, die als

Ataraktica bezeichnet werden. Sie sind keine eigentlichen Schlafmittel und werden als Einschlafmittel und als Tages-sedativa schnell abgebaut. Man spricht von einem relaxierenden Effekt auf die Psyche und die Motorik.

METHODEN

1. Versuchsanordnung:

Auf Grund der Aufgabenstellung ergeben sich zwei Probleme:

- a) Eine eventuelle Leistungsminderung unter verschiedenen Dosen der Substanz soll festgestellt werden.
- b) Verschiedene Formen der Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit sollen verglichen werden.

Ausgehend von diesen Problemen ergeben sich folgende Versuchsanordnungen. Um eine Leistungsänderung feststellen zu können, ist eine sogenannte Leistungs- und Konzentrationsprüfung erforderlich, die in Form von Tests einer bestimmten Versuchspersonengruppe an entsprechenden Geräten erfolgt, die im Weiteren ausführlich erläutert werden sollen.

Die Tests wurden in nachfolgender Reihenfolge durchgeführt, wobei darauf geachtet wurde, daß die Reihenfolge von allen Versuchspersonen strikt eingehalten wurde.

Test I: Labyrinth Test nach CHAPUIS

Test II: "1000 rückwärts bis 975" nach HORATZ

Test III: Reaktionstest nach MIERKE mit dem sogenannten "Kieler Determinationsgerät"

Test IV: Track-Tracer-Test

Test V: Konzentrations-Leistungs-Test nach DÜKER

Um gleiches Arbeitsmaterial zu bekommen, wurden die Tests II-V mit dem Kugelschreiber, der Test I mit dem Bleistift durchgeführt.

2. Versuchspersonen:

Eine Gruppe von 10 freiwilligen, ausschließlich männlichen Versuchspersonen im Alter von 23 bis 35 Lebensjahren unterzog sich der Testkombination. Es handelte sich ausschließlich um Studenten verschiedener Fachrichtungen, so daß auf Grund ihrer Tätigkeit auf ähnliches geistiges Niveau geschlossen werden konnte. Weibliche Testpersonen wurden den Versuchen nicht unterzogen, um die durch hormonelle Ursachen

bedingten Veränderungen in der Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit ausschließen zu können.

3. Versuchsablauf:

Die Versuchspersonen erhielten in einem doppelten Blindversuch im Abstand von mindestens sieben Tagen zwei äußerlich nicht von einander unterscheidbare Kapseln, deren Inhalt weder den Testpersonen noch dem Versuchsleiter bekannt war. Die Kapseln enthielten entweder 100 mg oder 200 mg der Substanz AX-A 163 BS.

Die Substanz wurde am Spätnachmittag verabreicht, nach Möglichkeit immer um die gleiche Zeit. Somit waren alle Probanden zur selben Zeit getestet worden und alle einer gleichmäßigen Tagesbelastung ausgesetzt.

Die Reihenfolge des verschieden stark dosierten Mittels war randomisiert; der Schlüssel dazu war von einer unbeteiligten dritten Person entworfen und dem Versuchsleiter erst nach Abschluß der Untersuchungen eröffnet worden.

Da die psychoexperimentellen Tests den Versuchspersonen unbekannt waren, wurden sie zuerst damit vertraut gemacht.

Jeder einzelne Proband hatte die Möglichkeit, die einzelnen Tests zu üben. Die Übungszeit betrug pro Testperson etwa 45 Minuten, etwa genau so lange, wie die anschließend durchgeführten Testreihen auch dauerten.

Da die Ausgangswertmessung, eine Testuntersuchung ohne Medikament, zum Vergleich mit den anschließenden Tests durchgeführt wurde, waren pro Person drei Versuchstage erforderlich. An diesen Tagen wurden die Versuchspersonen etwa zwei Stunden in Anspruch genommen.

Mit Hilfe des oben erwähnten intensiven Übens wurde versucht, den nicht zu vermeidenden Lernfaktor möglichst gering zu halten. Ein Lernfaktor ist nicht auszuschließen, obwohl der Ablauf zeitlich so erfolgte, daß zwischen den einzelnen Tests sieben Tage lagen und ein erneutes Üben an den Testtagen ausgeschlossen war, abgesehen von einer kurzen Konzentration auf jeden Test.

Die zeitliche Anordnung nach Medikamenteneinnahme ergibt sich aus folgender Zeiteinteilung:

Test	I:	2-5 min (mit vorheriger Konzentration auf jeweils ein Labyrinth)
Test	II:	circa 1 min

Test III: circa 4 min

Test IV: circa 16-32 sec

Test V: 30 min

4. Testuntersuchung:

Test I)

Labyrinth-Test

Der Labyrinth-Test nach CHAPUIS erfordert Situationsübersicht, logisches Denken, Kombinieren und Reaktionsgeschwindigkeit, da aus der Mitte des Labyrinths möglichst schnell der Ausweg gefunden werden muß. Innerhalb eines Tests sind drei Quadrate mit verschiedenen Schwierigkeitsgraden, steigend in der Schwierigkeit vom ersten bis zum dritten Quadrat, kurz hintereinander zu lösen.

Besonders zu beachten gab es bei dem Test, daß die Versuchsperson den Bleistift so zu halten hatte, daß während des Lösens eines Labyrinths stets Kontakt zu dem Papier bestand, d. h. der Bleistift durfte nie abgesetzt werden. Die Tatsache einer geringen Übersicht während der Durchführung des Tests war den Probanden bekannt, und es wurde ihnen eine optimale Bleistiftführung demonstriert. So galt es neben dem Auffinden des richtigen Weges, die für eine

große Übersicht genügende Bleistifthalung zu finden, beziehungsweise beizubehalten. Diese Überlegung ergab einen zweiten Schwierigkeitsgrad.

Nach einer von CHAPUIS entworfenen Schablone wurde nun jeder falsch eingeschlagene Weg, je nach Eindringtiefe mit einem halben bis zwei Punkten bewertet. Das ergab maximal für einen einmal falsch eingeschlagenen Weg fünf Punkte.

Die Durchführungszeit wurde für jedes Labyrinth einzeln gemessen und zu einer Gesamtzeit addiert.

Die bei dem Test erreichten Bewertungspunkte errechnen sich aus einer von CHAPUIS speziell für diesen Test aufgestellten Tabelle, welche einmal für die Zeit eine Punktzahl ergibt, das andere Mal für die Fehlerpunkte. Die Summe aus Zeitpunkten und Fehlerpunkten ergibt die Gesamtpunktzahl.

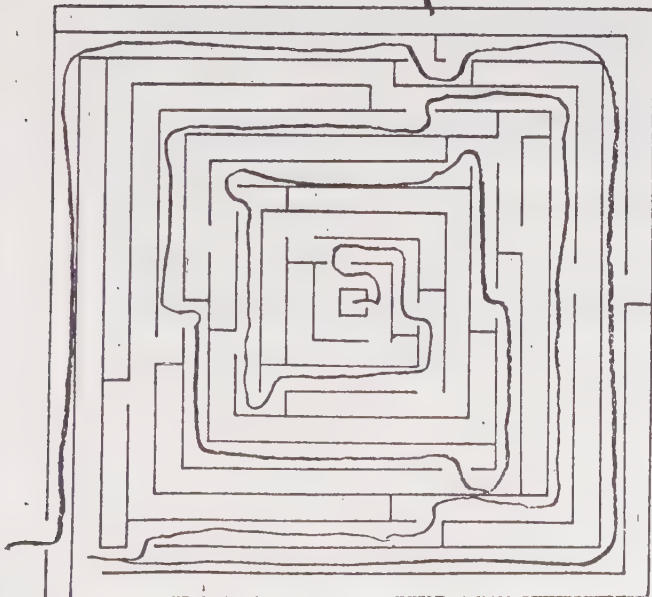
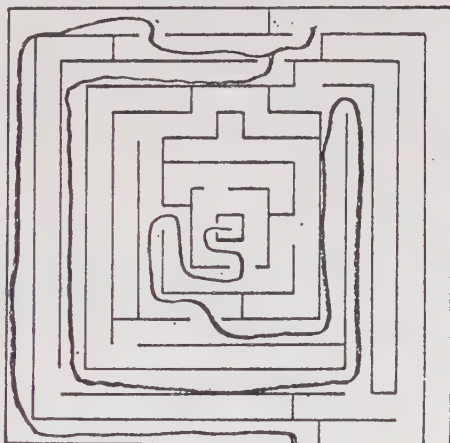
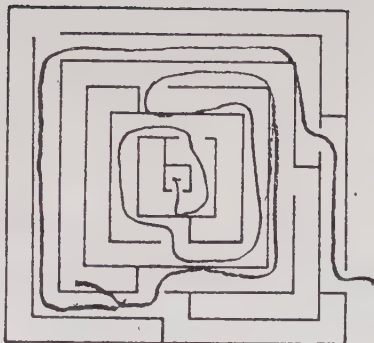
$$P = T - F \quad (\text{umgerechnet nach der Tabelle})$$

Die umseitige Abbildung zeigt ein Beispiel, die Lösung einer Testperson während der Ausgangswertmessung.

CHAPUIS
H-TEST (QUADRAT)
LABYRINTHE (CARRÉ)

50 Blatt
feuilles

(Copyright 1949
Verlag Hans Huber, Bern)
Printed in Switzerland



Name Testperson 311
Nom
Geburtsdatum 1. 5. 41
Date de naissance
Beruf Student
Profession
Datum
Date

	Zeit Temps	Fehler Fautes
I	21	0
II	27	1 1/2
III	78	0
Total	126"	1 1/2
Centile		
Punkte Points	10	14 1/2
TOTAL P.		24 1/2
CENTILE		

Test II)

"1000 rückwärts"

Im Zahlentest nach HORATZ hat die Versuchsperson in der Zeit von einer Minute möglichst viele Zahlen von 1000 rückwärts bis 975 in einem Fünferblock zu schreiben. Das sieht folgendermaßen aus:

1000	999	998	997	996
995	994	993	992	991
990	989	988	987	usw.

Das Ganze wird mit der Hand geschrieben. Eine bestehende Gesetzmäßigkeit ist unschwer zu erkennen. Betrachtet man nämlich die Zeilen senkrecht, so fällt auf, daß sich in jeweils einer Senkrechten zwei Endzahlen abwechseln. Hat die Versuchsperson das einmal erkannt, fällt ihr das Schreiben leichter, weil sie eine gute Orientierungshilfe hat.

Geprüft soll im Wesentlichen der Situationsüberblick und abstraktes Vorstellungsvermögen werden. Die gemachten Fehler lassen sich in einen Punktwert umrechnen, welcher der Leistung direkt proportional ist. In der vom Versuchsleiter empfohlenen Methode ist das Ergebnis als Punktwert jedoch

indirekt proportional der Leistung. Das ergibt sich aus der Tatsache, daß die Zeit nicht auf eine Minute beschränkt wurde, sondern gemessen wurde, nachdem der Proband die letzte Zahl zu Papier brachte, die Zahl "975".

Die Punktzahl wird also folgendermaßen ermittelt. Die Zeit in sec gilt als Ausgangswert, wobei jede Sekunde einen Punkt bedeutet. Hinzugezählt werden die Summe der Zahlfehler (je ein Punkt), die Summe der Schreibfehler (je ein halber Punkt) und die Bildfehler (je zwei Punkte). Bildfehler kamen innerhalb der Versuchsreihe nicht vor.

So ergibt sich folgende Rechnung:

$$P = T + (S + Z + B)$$

Obwohl im Anfang dieses Abschnittes gesagt wurde, der Test sei nach HORATZ, so ist auf Grund der verschiedenen Abänderungen wohl eher angebracht, von einem vereinfachten Test nach HORATZ zu sprechen.

Test III)

MIERKE

Beim Reaktionstest nach MIERKE bedient man sich des "Kieler Determinationsgerätes". Dieses Gerät gibt Lichtzeichen ver-

schiedener Farben und verschiedener Symbole, die der Proband mit Hilfe entsprechender Tasten zu beantworten hat. Dabei ist zu beachten, daß die aufleuchtenden Lampen nicht direkt als Antwortgeber "gedrückt" werden können; der Lichtblock ist vom Antwortblock getrennt. Nicht oder falsch beantwortete Lichtsignale werden nicht registriert. Die Antwort auf ein Signal ist auch nur solange möglich, wie das Zeichen aufleuchtet.

Bei der Testuntersuchung wurde die variable Geschwindigkeit bei allen Versuchspersonen konstant gehalten. Der zeitliche Ablauf erforderte bei 100 Lichtsignalen circa 4 min.

Es wird nicht die Reaktionsgeschwindigkeit - Sehen, Aufnehmen, "Schalten", Suchen, Beantworten -, sondern nur die Zahl der richtig beantworteten Impulse gemessen. Da aber die Geschwindigkeit konstant ist, geht die Reaktionsgeschwindigkeit indirekt in der Punktwertung auf.

Alle gegebenen Impulse und die dazu gehörigen Antworten werden von einem Zählwerk getrennt aufgeführt und ermöglichen so ein direktes Ablesen der Punktzahl.

Das Gerät läßt verschiedene Schaltmöglichkeiten zu. Im vorliegenden Test wurden folgende Zeichen und Farben gewählt:

Zeichen: X , O , ◇

Farben : weiß, rot, gelb.

Die Zahl der aufleuchtenden Impulse belief sich, wie oben erwähnt, auf 100.

Test IV)

Track-Tracer

Beim Track-Tracer-Test muß die Versuchsperson auf einer Platte eine dort gezeichnete schwarze Schlangenlinie mit einem Stift, der an das Stromnetz angeschlossen ist, in kürzester Zeit nachfahren. Beim Verlassen der Schlangenlinie kommt der Stift mit links und rechts von der Linie liegenden Kontaktpunkten in Berührung, was ein Zählwerk als Fehler registriert. Die Schlangenlinie und die sie begleitenden Kontakte ähneln einer Slalom-Strecke aus der Vogelperspektive.

Es wurde besonders darauf geachtet, daß beim Testdurchgang der Stift mit "Druck" geführt wurde und daß er mit der Platte stets in Berührung blieb.

Der Test prüft die Sensomotorik und die Koordinationsfähigkeit. Fehler und Zeit sind Ausdruck der Leistung, die sich

mit Hilfe folgender Formel nach POST in einen Punktwert fassen lassen, der direkt proportional der Leistung ist.

Dauert die Durchführungszeit länger als 16 sec, findet die erste Formel Anwendung.

$$a) P = 32,5 - f - 0,5 (2t - 29,75 - 1,5)$$

Ist die Zeit jedoch kürzer als 16 sec, wie es in einem Falle vorkam, wird die Punktzahl mit der Funktion

$$b) P = 40,5 - (f - 0,5 \cdot t)$$

berechnet. Leider ist aus der Gesamtformel die Art ihrer Entstehung nicht rekonstruierbar. Es kann jedoch angenommen werden, wie aus älteren Dissertationen ersichtlich, daß es sich um eine Kombination von Zeit und durch Abgleiten von der Linie entstandene Fehler handelt.

Test V)

K. L. T.

Der Konzentrations-Leistungs-Test nach DÜKER erfordert über längere Zeit angespanntes Kopfrechnen. Der Test besteht aus einer Serie von 250 Aufgaben, die so vollständig wie möglich innerhalb einer Zeit von 30 min gelöst werden müssen. Jede Aufgabe besteht aus zwei Teilaufgaben in Form von Additionen und Subtraktionen je dreier Zahlwerte. Jede Einzelzahl ist absolut gesehen kleiner als 10.

Jede der zwei Teilaufgaben ist einzeln zu lösen, d. h. die Einzelergebnisse werden nicht notiert, sondern im Kopf behalten. Darauf wird die Differenz zwischen zwei Teilergebnissen jeweils einer Gesamtaufgabe bestimmt, ebenfalls im Kopf, und dann wird diese Differenz, wobei immer die kleinere Zahl von der größeren Zahl subtrahiert wird, als ein Endresultat in ein eigens dafür vorgesehenes Kästchen eingetragen. Damit ergeben sich 250 gerechnete Aufgaben.

$$\begin{array}{rcl} \text{Beispiel:} & 9 + 3 + 4 & \\ & & 9 \\ & 8 - 4 - 3 & \end{array}$$

erste Zeile im Kopf = 16

zweite Zeile im Kopf = 7

= im Kopf 9

Dieser Test stellt die größten Anforderungen an die Versuchspersonen. Als Ausdruck der Leistung ergeben sich Fehlerwerte in Form von falsch gelösten Aufgaben, die in ein Verhältnis zu allen insgesamt gelösten Aufgaben gestellt werden. Das Verhältnis gerechneter Aufgaben, ob in der Endabrechnung richtig oder falsch, zu falsch gerechneten Aufgaben ist der Leistung direkt proportional. Dadurch, daß die Zeit für alle Probanden auf 30 min festgelegt wurde, ist die Voraussetzung zur Lösung des Tests für alle Testpersonen gleich. Es wurde

darauf verzichtet, die Anzahl der Aufgaben zu beschränken, zum Beispiel auf 150, um die Zeit als zweiten Parameter zum Vergleich hinzuziehen. Eine derartige Einschränkung hatte in vorangegangenen Tests ähnlicher Art nur dazu geführt, daß die Testpersonen, da sie die "Rechnerei" als lästig und anstrengend empfanden, versuchten, 150 Aufgaben in möglichst kurzer Zeit zu lösen, wodurch viele Aufgaben nicht mehr exakt gerechnet wurden und es zu erhöhter Fehlerzahl kam. Die dreimalige Wiederholung des Tests bei jeder Versuchsperson führte einerseits zu einer gewissen Routine bei der Durchführung, andererseits aber auch zu nachlassendem Interesse und zu Lustlosigkeit; diese wurde aber doch durch den Ehrgeiz ausgeglichen, mit dem die Versuchsperson möglichst viele Aufgaben in der zur Verfügung stehenden Zeit zu lösen versuchte. Die Zeit wurde also nicht nur abgemessen, sondern so gut wie möglich genutzt, wie die Tabellen und die Ergebnisse (auch die Mittelwerte) zeigen.

Das Schema zeigt die Berechnungen einer Testperson; es ist die erste von fünf Seiten, wobei jede Seite 50 Aufgaben enthält.

Popov, J. (2)

6-4+5 3+4+4	5+9-2 5+6-8	7+8-4 6-2+5	6+8-9 9-5+3	5-2+9 4+7-2
6+7-8 5+9+2	7-2+8 4+9-6	8-2+5 3+9-5	2+6-5 7+4-3	9+2-5 7-4+6
5-3+9 6-2+3	9+8-2 8+3-4	5-3+4 3+4+6	6+9-3 7+5-9	6-3+8 4+9-6
3+4+5 7+8-6	9+8+3 8+5-4	9-3+9 7+5-4	8+5+2 7+6-4	7+6-5 4+9+3
7+5-3 8-3+9	8+5-7 5+9+4	4+5+7 8+6-7	4+5-2 6+3+7	9-3+5 5+6-2
6+8-9 8-4+3	9+2+6 4+7-2	6+5-7 2+9-4	7+5-9 5-2+6	5-2+3 7+4+8
9-4+7 6-3+5	5-3+6 2+9+3	3+9-4 5+8+4	9-4+7 6+8-5	5-3+9 4+7-8
4+2+9 5-3+6	7+4+6 8+5-4	9+4-6 5-3+7	5-2+9 2+6-4	5-2+8 3+9-4
9+6-3 4+7-6	6+9-4 3+8-5	7-5+3 8+2+5	8+9-4 4-2+6	8+3-7 4+9+5
4+9-6 4+8-3	4+9-6 7+8+3	5-2+9 7+6-4	2+9-5 5-3+6	7-2+8 4+8-5

Bei der Auswertung der einzelnen Tests ergeben sich fuer die Tests I-V einfache Punktwerte, wobei die der Tests I, III, IV, V direkt proportional der Leistung sind, der Test II in Abänderung indirekt proportional, wie beim Versuchsablauf geschildert.

ZUSAMMENFASSUNG DER GEPRÜFTEN LEISTUNGEN

Folgende psychischen und physischen Qualitäten wurden mit Hilfe der Tests überprüft:

1. Konzentration bei allen Tests
(besonders bei Test V)
2. Sensomotorische Koordination (Test IV)
3. Kombinationsgabe (Test I und V)
4. Logisches Denken (Test I und V)
5. Situationsüberblick (Test I und II)
6. Abstraktes Vorstellungsvermögen (Test II und V)
7. Reaktionsfähigkeit und -schnelligkeit (Test III)

NEUROLOGISCHE ELEMENTARBEFUNDE

Es handelt sich darum, allgemein den "Zustand" der Versuchsperson vor und nach den Tests zu erfassen. Gewählt wurden

folgende Untersuchungen:

-Finger-Finger Versuch

-Finger-Nase Versuch

-Romberg Test

-Seiltänzerblindgang

Daneben wurde die Pulsfrequenz zu bestimmten Zeiten palpat^risch gemessen.

Zu der Ausführung der einzelnen Versuche:

- a) Im Finger-Finger Versuch steht die Versuchsperson mit geschlossenen Augen und soll versuchen, bei ausgestreckten Armen die Fingerbeeren der Zeigefinger in Kontakt zu bringen und zwar zügig. Dazu sind große Konzentration und ein gutes Raumgefühl erforderlich, die miteinander koordiniert werden müssen.
- b) Im Finger-Nase Versuch ist der Ablauf ähnlich, nur daß die Testperson, wieder stehend, mit geschlossenen Augen jeweils mit dem rechten und dem linken Zeigefinger seine Nasenspitze berühren soll. Dieser Versuch erfordert ähnliche Koordination von Konzentration und Raumgefühl wie der vorherige Versuch.
- c) Beim Romberg Test steht die Versuchsperson aufrecht und

streckt die Arme aus. Zusätzlich werden die Finger jeder Hand gespreizt und festgestellt, ob der Proband ruhige Fingerhaltung zeigt oder eventuell einen leichten Tremor hat.

- d) Seiltänzerblindgang bedeutet, daß die Versuchsperson mit geschlossenen Augen, Fuß vor Fuß setzend, einige Meter laufen muß. Zur besseren Balance wurde den Probanden gestattet, die Arme waagerecht als "Balancierstange" zu benutzen. Raumgefühl und Gleichgewichtssinn wurden auf diese Art überprüft.

ERGEBNISSE

Wie schon anfangs erwähnt, wurden drei Testreihen durchgeführt, eine Ausgangswertmessung und je eine Messung mit der Substanz, deren Konzentration nicht bekannt war. Die Versuchsergebnisse wurden in Punkte umgerechnet, wie oben beschrieben, um faßbare und auf den ersten Blick sichtbare Vergleichsmöglichkeiten zu haben.

Bis auf den vereinfachten und etwas abgeänderten Test nach HORATZ sind alle Ergebnisse direkt proportional den Leistun-

gen. Daher drücken in einer graphischen Darstellung hohe Säulen, die durch Mittelwertsbestimmungen entstehen, bis auf die Säule "1000 rückwärts", gute Leistung aus, kleinere Säulen dagegen schlechtere. Um der besseren Vergleichbarkeit willen wurden auch die Säulen von "1000 rückwärts" in einen reziproken oder von 100 subtrahierten Erfolgswert umgewandelt, der den Leistungen direkt proportional ist. Das erfolgt in der graphischen Darstellung, die die dreifache Wiederholung der einzelnen Tests auf einen Blick veranschaulicht.

Die anschließenden Tabellen enthalten die Werte aller durchgeführten Tests jeder einzelnen Testperson. Aus den aufgeführten Tabellen, die außer den Versuchsergebnissen auch den jeweils für einen Test gemittelten Wert enthalten, ergibt sich ein guter Überblick über die abgeschlossenen Testreihen. Die in den Tabellen benutzten Abkürzungen, die der Einfachheit und Übersichtlichkeit wegen Anwendung finden, bedeuten:

Vp = Versuchsperson T. = Test

Mw = Mittelwert.

Die Ziffer, die jedem der T. (Tests) zugeordnet ist, zeigt, um welchen Test es sich handelt (siehe oben).

Ehe nun noch näher auf die Tabellen und Graphiken eingegangen wird, noch ein Wort zu den neurologischen Elementarbefunden. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß im Mittel keine wesentlichen Änderungen in den Versuchen festzustellen waren, weder vor noch nach der Testreihe. Auch die Pulsfrequenz wies keine Änderungen auf, die von wesentlicher Bedeutung wären.

Umseitig nun die Tabelle der zeitlichen Abfolge, wobei, wie in allen Tabellen, Test II Werte aufweist, die der Leistung indirekt proportional sind.

AUSGANGSWERT

Ip	T. I	T. II	T. III	T. IV	T. V
1	21	54	99	16,5	97/3
2	16,5	52	100	49,5	147/2
3	24,5	65	97	76,5	108/7
4	25,5	48	97	31	121/10
5	26,5	61	97	68	169/11
6	17	58	98	96	151/7
7	25,5	49	99	47,4	238/9
8	22	49	100	60	143/3
9	20,5	64,5	100	62	155/3
10	16	82	97	110	184/4
Mw	21,5	56,25	97,3	61,69	151,3/5,9

1. Gabe

1	19	58,5	95	0,5	102/1
2	2,5	62	99	63,6	164/0
3	27	68,5	97	83	78/4
4	22,5	54,5	98	56	104/1
5	26,5	77	97	68	200/1
6	21	51,5	97	96	209/19
7	27	53	96	88	173/3
8	27	51,5	100	81,5	157/2
9	27	58	100	96	236/6
10	20,5	68	95	124	182/2
Mw	21,8	54,25	96,4	75,66	160,5/3,8

2. Gabe

1	27	57,5	97	8	102/3
2	25,5	65,5	98	63,6	175/3
3	27	69	97	83	92/3
4	27	66	100	51	120/1
5	24	64	93	71,5	154/1
6	14	53	100	73	160/1
7	19,5	50	96	44	249/2
8	27	57,5	100	58	170/7
9	27	50	100	41,5	250/4
10	22,5	57	99	78	181/4
Mw	24,55	58,75	97,7	55,8	165,3/2,8

RANDOMISIERUNGSPLAN

Der von einer am Versuch nicht beteiligten dritten Person erarbeitete Randomisierungsplan zeigte, daß bestimmte Versuchspersonen zu einer Gruppe zusammen zu fassen waren.

Versuchsperson	1. Gabe	2. Gabe
1	100 mg	200 mg
2	200 mg	100 mg
3	200 mg	100 mg
4	200 mg	100 mg
5	100 mg	200 mg
6	100 mg	200 mg
7	200 mg	100 mg
8	200 mg	100 mg
9	100 mg	200 mg
10	200 mg	100 mg

Die folgende Tabelle zeigt die Einteilung der Gruppen.

Wie schon angedeutet, kann man an Hand der Zahlen nicht auf den ersten Blick das Testergebnis erkennen. Die Mittelwerte wurden in Form von Säulen gezeichnet. Die dabei entstandene Graphik vermittelt eine bessere Übersicht.

Um die Mittelwerte vom K.L.T. nicht zweifach darstellen zu müssen, wurden die angegebenen Mittelwerte von insgesamt gerechneten Aufgaben durch die dabei aufgetretenen Fehler dividiert.

Wie schon in der tabellarischen Erfassung der Versuchsreihen wurde zunächst wieder der Ausgangswert mit den in der 1. Gabe und 2. Gabe verabfolgten Medikamenten verglichen, ohne auf die Gruppeneinteilung Rücksicht zu nehmen.

Die zweite Abbildung zeigt die Gruppeneinteilung mit dem Ausgangswert.

Die Säulen sind so geordnet, daß sich von links nach rechts die Reihenfolge der Tests I - V ergibt.

TABELLE DER GRUPPEN:

1. Gruppe (200 mg)

Vp	T. I	T. II	T. III	T. IV	T. V
1	27	57,5	97	8	102/3
2	2,5	62	99	63,6	164/0
3	27	68,5	97	83	78/4
4	22,5	54,5	98	56	104/1
5	24	64	93	71,5	154/1
6	14	53	100	73	160/1
7	27	53	96	88	173/1
8	27	51,5	100	96	157/2
9	27	50	100	41,5	250/4
10	20,5	68	95	124	182/2
Mw	21,85	58,2	97,5	70,46	152,4/1,9

2. Gruppe (100 mg)

Vp	T. I	T. II	T. III	T. IV	T. V
1	19	58,5	95	0,5	102/1
2	25,5	65,5	98	60	175/3
3	27	69	97	73	92/2
4	27	66	100	51	120/1
5	26,5	77	97	68	200/2
6	21	51,5	97	96	209/19
7	19,5	50	96	44	249/2
8	27	57,5	100	58	170/7
9	27	58	100	81,5	236/6
10	22,5	61	96	78	181/4
Mw	24,2	61,4	97,6	63	173,4/4,6

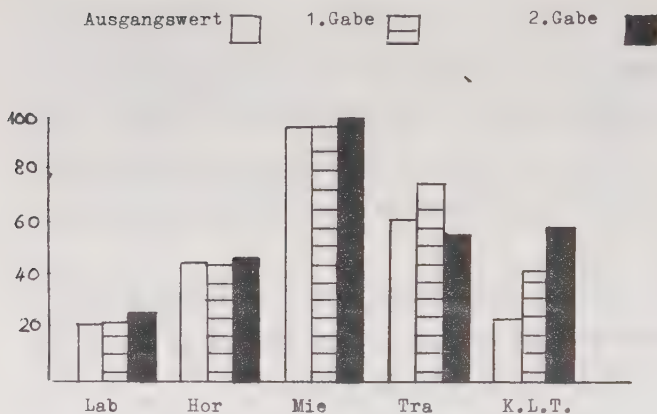
SIGNIFIKANZBERECHNUNG

Als signifikant wird angesehen, wenn die zwischen den Mittelwerten zweier Meßreihen gefundene Differenz größer ist als die dreifache mittlere Abweichung der Einzelmessungen von dem betreffenden Mittelwert, die "Drei-Sigma-Regel".

Die statistischen Berechnungen ergaben an keinem der Unterschiede zwischen Testergebnissen nach 200 mg und 100 mg Diphenylmethan-Derivat eine Signifikanz.

Die Standardabweichungen waren schon als Einzelwerte größer als die Differenz zweier Mittelwerte.

GRAPHIK DER ZEITLICHEN ABLAUFFOLGE



GRAPHIK NACH GRUPPENEINTEILUNG



Die graphisch aufgeführten Mittelwerte sind der Leistung direkt proportional.

SUBJEKTIVES EMPFINDEN

Neben objektiven Testmessungen wurden die Probanden nach Abschluß der Untersuchungen befragt und ihre subjektiven Empfindungen miteinander verglichen.

Versuchsperson	200 mg	100 mg
1	unbeeinflußt	unbeeinflußt
2	unbeeinflußt	unbeeinflußt
3	müde (Prüfung)	keine Wirkung
4	zu Hause nervös, zitterig	ruhig, keine Wirkung wie bei 200 mg
5	müde	müde
6	frisch	müde
7	krabbelig, zappelig, anschl. 14 Std. Schlaf	ruhiger, nicht so aufgebracht
8	sehr müde, zappelige Beine, kribbelig	wohler, ruhiger
9	keine Wirkung	müde
10	frisch	müde

Bei der Hälfte der ersten Gruppe nach 200 mg ergaben die subjektiven Aussagen klarere und differenziertere Angaben

als die der zweiten Gruppe nach 100 mg. Die Aussagen dieser Gruppe (100 mg) waren insgesamt undifferenzierter. Einige der Probanden führten nach 200 mg wesentlich genauer an, was sie abends empfanden. Sie schilderten erhöhtes Müdigkeitsgefühl, Nervosität, zappelige Beine, langen und tiefen Schlaf; etwa die Hälfte der Testpersonen empfanden allerdings nichts Besonderes.

DISKUSSION

Die Substanz AX-A 163 BS soll psychisch dämpfend wirken und antiemetisch sein.

Übungsgewinn:

Vergleicht man zunächst die Mittelwerte von Ausgangswert, 1. Gabe und 2. Gabe, ergibt sich ein für eine längere Versuchsreihe mit gleichen Versuchsmethoden charakteristisches Bild. Beim Labyrinth-Test ist eine geringe, aber deutliche Steigerung der Ergebnisse zu verzeichnen, wie man auch aus der graphischen Darstellung unschwer entnehmen kann. Der Mittelwert ist bei der zweiten Gabe größer als beim Ausgangswert und der ersten Gabe, da die Punktergebnisse direkt proportional der Leistung sind.

Der abgeänderte Schreibtest nach HORATZ zeigt ähnlich deutliche Ergebnisse. Da die angegebenen Punkte auf Grund der Berechnungsschemata indirekt proportional der jeweiligen Leistung sind, der reziproke Erfolgswert aber im Säulenvergleich direkt proportional ist, ergibt sich bei der zweiten Gabe ein besseres Ergebnis als beim Ausgangswert und der ersten Gabe.

Der MIERKE-Test, dessen Ergebnisse der gebotenen Leistung direkt proportional sind, zeigt keine sichtbaren Steigerungen der Leistung, die 97 von möglichen 100 Punkten erreicht. In der Gesamtwertung darf dem Test keine wesentliche Bedeutung beigemessen werden.

Der TRACK-TRACER-TEST nach CHAPUIS, direkt proportional der Leistung, zeigt von allen fünf Testmethoden die verwirrendsten Ergebnisse. Einzelergebnisse schwanken zwischen 0 und 124 Punkten.

Eine klare Aussage ist nicht möglich.

Im letzten Test, dem K. L. T. nach DÜKER (direkt proportional der Leistung) ist eine Steigerung der Leistung vom Ausgangs-

wert über die erste Gabe zur zweiten Gabe zu erkennen. Die Summe der berechneten Aufgaben stieg im Einzelfall um 10, und die Zahl der Fehler verringerte sich um mehr als die Hälfte.

Der Versuchsleiter führte in einem den Tests vorausgehenden intensiven Training die Versuchspersonen in die einzelnen Tests ein, um einen möglichen Lernfaktor und späteren Übungszuwachs zwischen der zweiten und dritten nachfolgenden Testreihe sehr gering zu halten. Trotzdem zeigen die Ergebnisse einen erheblichen Lernzuwachs in den Mittelwerten und auch bei jeder einzelnen Testperson. Der Labyrinth-Test, der Test nach HORATZ und der K.L.T. zeigen diesen Lernzuwachs besonders deutlich. Die Versuchspersonen sagten aus, die wiederholten Tests hätten eine gewisse Routine und eine Steigerung der Geschicklichkeit beim Lösen der Aufgaben nach sich gezogen. Dagegen war der Übungsgewinn beim Test nach MIERKE und beim Track-Tracer-Test gering.

Daraus folgt, daß auch nach intensivem Training ein Lernzuwachs nicht auszuschließen ist, denn auch die Tests selbst müssen in diesem Zusammenhang als "zusätzliches Training" betrachtet werden, obwohl die Probanden wegen der Einnahme

eines Medikaments anderen psychischen und physischen Bedingungen ausgesetzt waren.

Pharmakologischer Effekt

Der Labyrinth-Test zeigt, daß bessere Ergebnisse bei der Gabe von 100 mg als bei 200 mg erreicht wurden. Zieht man den Ausgangswert hinzu, zeigt sich kein sichtbarer Abfall zwischen ihm und der 100 mg Gabe; der Leistungszuwachs ist stärker als der dämpfende Effekt von 100 mg des Mittels.

Die Mittelwerte des HORATZ Tests sind fast alle gleich. Bei indirekter Proportionalität wäre zu erwarten, daß die Leistungen in der Punktzahl bei 200 mg Gabe größer seien als bei der 100 mg Gabe. Der Ausgangswert entspricht aber der 200 mg Gabe.

Der Test nach MIERKE zeigt keine Unterschiede.

Beim Track-Tracer und dem K.L.T. kommt es zu einem Leistungszuwachs. Bei direkter Proportionalität sind die Ergebnisse in der 200 mg Gruppe besser als bei der 100 mg Gruppe. Die beim Ausgangswert ermittelten Werte sind geringer als bei der 100 mg Gabe.

Die anfangs aufgestellte Hypothese, daß die Substanz psychisch dämpfend wirken soll, kann mit Hilfe der psychodiagnostischen Tests nicht untermauert werden. Eine parallel zu den Tests durchgeführte EEG-Messung ergab geringere Vigilanz nach 200 mg als nach 100 mg.

Die möglichen Ursachen für das Fehlen deutlicherer Unterschiede können folgende sein:

Für eine Signifikanz der Aussagen im Paarvergleich müßten mindestens 9 der 10 Versuchspersonen eindeutige Unterschiede zeigen.

Die Anzahl von 10 Versuchspersonen bietet in diesem Falle keinen repräsentativen Querschnitt, der zu einer objektiven Aussage berechtigt. Obwohl sich die Testpersonen möglichst unter gleichen Voraussetzungen den an sie gestellten Aufgaben unterzogen, ist nicht auszuschließen, daß sie sich zu den Versuchen nicht immer in derselben Verfassung befanden. Das heißt, daß andere Faktoren einen stärkeren Einfluß ausübten, als die Einnahme des Mittels. So spielte zum Beispiel bei einem Probanden eine Rolle, daß er sich zur Zeit der Versuche Staatsexamensprüfungen unterzog.

Es ist schwierig, die Verfassung aller Probanden objektiv zu erfassen; eine größere Anzahl von Testpersonen würde derartige Schwankungen ausgleichen und den zu prüfenden Einfluß deutlicher herausheben.

Einige Methoden gaben kein klares Bild über den Einfluß des Mittels, wie etwa der Test nach MIERKE und der Track-Tracer-Test. Der Track-Tracer ist für Beobachtungen am schwierigsten auszuwerten und beinhaltet die meisten Fehlerquellen schon in seiner Ausführung, da die Apparatur nicht hinreichend funktionierte, die Stifthaltung sehr unterschiedlich, ja persönlich abgestimmt war. Somit unterliegt sie keiner objektiven Kontrolle. In einem nachfolgenden Test ähnlicher Art wurde der Test aus diesem Grunde nicht mehr angewandt. Auch der Leistungstest nach DÜKER erfüllt nicht immer die an ihn gestellten Aufgaben, da einfach, wie schon diskutiert, nach einiger Zeit mit Hilfe von Rechenricks die Aufgaben leichter zu lösen sind. Die Leistungsänderung kommt am besten im Schreibtest nach HORATZ zum Ausdruck, schlecht in den übrigen Tests.

Die Randomisierung setzt gleiche Aufteilung der Gruppen voraus. Dabei war ein Fehler unterlaufen. Die Versuchspersonen, die 200 mg erhielten, waren bei der ersten Wirkstoffuntersuchung

sechs, in der zweiten Untersuchung hingegen vier. Umgekehrt waren folglich bei der Wirkstoffuntersuchung von 100 mg vier Personen im ersten Testdurchgang und sechs im zweiten. Durch den zu veranschlagenden Übungsgewinn wurden daher die Untersuchungen nach 100 mg stärker begünstigt und die zu erwartenden Unterschiede zwischen 100 mg und 200 mg verringert. Bei einer gleichmäßigen Verteilung wäre eher zu erwarten gewesen, daß bei 200 mg stärkere Leistungsabnahmen eingetreten wären.

Das subjektive Empfinden zeigte bei der Hälfte der Versuchspersonen der 200 mg Gabe zwar differenziertere Aussagen als bei der 100 mg Gabe. Die Angaben der einzelnen Personen sind aber sehr widersprüchlich gewesen. So gaben einzelne Testpersonen an, sehr müde, gleichzeitig auch sehr unruhig gewesen zu sein. Das Schlafbedürfnis wurde durch "körperlich" bedingte Unruhe gestört. Diese Aussagen sind aber nicht signifikant und damit für das Ergebnis bedeutungslos.

Die Wirkung von AX-A 163 BS ist im Hinblick auf Verkehrsgefährdung wichtig. Grundsätzlich wurde den Versuchspersonen empfohlen, sich in Erwartung eines leistungsmindernden Effekts ohne Fahrzeug den Testreihen zu unterziehen. Eine tatsächliche Lei-

stungsminderung und Verkehrsgefährdung ergab sich bei unseren Tests nicht.

Bei Anwendung am Menschen soll die Substanz psychisch dämpfend und antiemetisch wirken. Der möglichen Kumulation entsprechend wird vom Hersteller für die Anwendung bei Menschen eine Tagesdosis von 20 mg in zwei Einzeldosen von 10 mg vorgeschlagen. Im Versuch wurde die 5 - 10fache Dosis verwendet.

ZUSAMMENFASSUNG

An 10 gesunden Versuchspersonen wurden psychoexperimentelle Testuntersuchungen nach 100 mg und 200 mg eines Diphenylmethan-Derivates (AX-A 163 BS) durchgeführt. Erwartet wurde auf Grund der Voruntersuchungen ein leistungsmindernder Effekt.

Nur im Labyrinth-Test war eine Leistungsminderung nach 200mg gegenüber 100 mg feststellbar. In einzelnen Tests (Schreibtest nach HORATZ, TRACK-TRACER, Konzentrationsleistungstest nach DÜKER) war sogar eine Leistungssteigerung nach 200 mg feststellbar. Abbildung "Graphik nach Gruppeneinteilung" (Seite 22) zeigt bei dem Schreibtest nach HORATZ, dem TRACK-TRACER und dem Konzentrationsleistungstest nach DÜKER nach 200 mg bessere Leistungen, nur beim Labyrinth-Test ist die Leistung nach 200 mg etwas schlechter, beim Test nach MIERKE unverändert.

Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Übungsgewinn bei wiederholten Versuchen und Untersuchungen kann die Ergebnisse verfälschen. Er ist deutlich bei den

Tests nach CHAPUIS, HORATZ und DÜKER, bei den anderen uneinheitlich. Sein Einfluß wurde durch entsprechende Anordnung der zeitlichen Ablauffolge der Versuche weitgehend verringert.

Die Testergebnisse unterscheiden sich nicht wesentlich von denen des Ausgangsverhaltens, und die geringen Unterschiede können durch bloßen Übungsgewinn erklärt werden.

LITERATURANGABEN

1. AMBACH, U. R. Psychodiagnostische Untersuchungen
zum Vergleich der Wirkung von UCB 6215,
Promethazin u. Placebo
Dissertation 1969, München

2. CHAPUIS, F. Der Labyrinth Test
Verlag Hans Huber
Bern und Stuttgart, 1959

3. DOENICKE, A. Untersuchungen nach Barbituratmedi-
KUGLER, J. kation und zusätzlichem Alkoholgenuß
im 24-Stundenverlauf
Aktuelle Probleme der Verkehrsmedizin
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart,
Heft 2, 1965, 134-148

4. DOENICKE, A. Über den Wert psychodiagnostischer
POST, H. kombinierter Tests zur Erfassung der
Leistungsminderung nach Gaben ver-
schiedener Arzneimittel (Librium, Omca,
Bellergal)
Ferdinand Enke Verlag, Probleme der
Verkehrsmedizin III, 1966, 84-

5. DOENICKE, A. Hirnfunktion und psychodiagnosti-
KUGLER, J. sche Untersuchungen nach intrave-
SPANN, W. nösen Kurznarkosen und Alkoholbe-
LIEBHARDT, E. lastung
KLEINERT, H. Anaesthesist 15, 1966, 349-355
6. DOENICKE, A. Arzneimittel, Alkohol und Ver-
KLEINERT, H. kehrstüchtigkeit
Med. Klinik 62, 1967, 835-840
7. DOENICKE, A. Evaluation of recovery and
KUGLER, J. "Street fitness" by EEG and
LAUB, M. psychodiagnostic tests after
anaesthesia
Cand. Anaesth. Soc. J., 14,
1967, 567-583
8. DÜKER, H. Der Konzentrations-Leistungs-Test
Verlag C.J. Hogrefe Göttingen, 1959
9. HAAS, E. Vergleichende elektomystagmo-
KREUSCHER, H. graphische und psychophysische
STRICKSTOCK, M. Untersuchungen nach intravenösen
Kurznarkosen mit Thiopental, Methol-
exital und einem Phenoxyessigsäure-
derivat.
Der Anaesthesist, 12, 1963, 346-349

10. POST, I. Wirkungen auf die menschliche Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit eines Fluphenazindihydrochlorids in Kombination mit Alkohol
Dissertation 1967, München
11. RODE, Ch. P. Gedanken zum Umgang mit Psychopharmaka
Ärztl. Praxis XXII, 1970,
563, 583-588
12. RUSCHIG, H. Arzneimittel-Therapeutica mit Wirkung auf das Zentralnervensystem
ERHARD, G. Verlag Chemie Weilheim/Bergstr.,
Bd. 1, 92, 210, 212, 235-236, 253
13. THOMAE, Dr. K. Pharmakologisches Exposé über die
GmbH Substanz AX-A 163 BS
Dr. Karl Thomae GmbH
Biberach an der Riss, 1971

LEBENS LAUF

Ich, Hans Tilman Rahne, wurde als zweites von fünf Kindern des Pastors Hans Hugo Rahne und seiner Frau Rotraut, geb. Eickmeyer am 9.4.1947 in Bielefeld geboren.

1953 wurde ich in Bielefeld in der Volksschule an der Kurfürstenstraße eingeschult und vollendete nach der Versetzung meines Vaters nach Iserlohn die Volksschulausbildung an der Volksschule an der Mendener Straße; 1957 bestand ich die Aufnahmeprüfung für das Märkische Gymnasium für Jungen in Iserlohn und machte nach abermaliger Versetzung meines Vaters nach Osnabrück am dortigen Ratsgymnasium 1966 das Abitur im humanistischen Zweig.

Nach vierjähriger Bundeswehrdienstzeit, entlassen als Leutnant zur See der Reserve, begann ich das Studium der Zahnmedizin an der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität München.

Im März 1971 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Oktober 1972 die zahnärztliche Vorprüfung mit Erfolg ab.

